

Aspergillosis に於ける腎臓の変化について

(汎発性 Aspergillosis の1例を中心に)

東邦大学皮膚科泌尿器科教室 (主任: 石津 俊教授)

助 教 授 巾 拓 磨

東邦大学第一病理学教室 (主任: 福永 昇教授)

特別研究生 小 坂 不 二 彦

林 成 徳

荒 田 久 男

庄 司 恵 子

CHANGES OF THE KIDNEY IN ASPERGILLOSIS : A CASE
OF GENERALIZED ASPERGILLOSIS

Takuma HABA

*From the Department of Dermato-Urology, Tōhō University, School of Medicine**(Director : Prof. S. Ishizu)*

Fujihiko KOSAKA, Seitoku RIN, Hisao ARATA and Keiko SHŌJI

*From the Department of Pathology, Toho University, School of Medicine**(Director : Prof. N. Fukunaga)*

Concerning to fungal infections in the field of urology, role of candida in the lower urinary tracts has only been studied in the past. In particularly, aspergillal infection of the kidney has been described simply as a partial and incidental change due to pulmonary or generalized aspergillosis. For these reasons, detail clinico-pathological findings of generalized aspergillosis were studied based on necropsied materials and supplemental experiments using rabbit. The results are summarized as follows.

1. A case of generalized aspergillosis accompanied with acute myelogenous leukemia in a 44 years old male was detailly studied. The renal lesions were found to be occurred by dissemination of spores or stigmata from pulmonary foci through blood circulation. The main histological finding was multiple small fungal abscesses. Namely, focal embolic glomerulitis and miliary or nodulo-granulomatous nephritis of necrotizing or abscess-forming types were the chief renal changes in which secondary changes due to circulatory disturbance were participated.

2. In considering the characteristics of aspergillus, however, possibilities of direct expansion or lymphatic dissemination of aspergillus into the kidney from infected surrounding tissues must be fairly frequent.

3. In animal experiments with infusion of aspergillus into rabbit, almost similar renal lesions as the case described above were able to produce. The lesions, however, widely varied from necrotic or purulent embolic glomerulitis to abscess-forming or casious-like foci and cortical multi-sized embolic foci. In prolonged survived animals, tendency of localization or capsulation of infected foci were observed in both non-sensitized and sen-

sitized animals.

4. In general, since fungal infections are frequently accompanied with severe infections, wasting diseases and malignant neoplasms, sufficient attentions should be towarded to various symptoms during course of diseases, and to detection of aspergillus.

緒 言

泌尿器科領域に於ける真菌感染は、従来下部尿路性器に於ける *Candida* の動向の把握にとどまり、その他の真菌による感染或いは腎病変の観察は殆んどみあたらない。かかる現状から著者等はさきに *Cryptococcus* による腎病変に触れ、将来この方面の研究の進展に希望をつないだ。

この度、ここにとり上げた *Aspergillus* による腎感染の問題についても事情は全く同様であつて、協同研究者の小坂・林が多大な労を払つて蒐集した文献を一瞥しても、まことに寥々たるものであつた。そのうちの 2, 3 をあげてみると次の通りである。即ち、1880年 Grawitz は頸静脈内に糸状菌を注射し、肝・腎・腸・筋肉より菌を検出し、脳及び網膜には病巣形成を認めることを報じ、1891年 Ross は *Aspergillus* 感染を伴つた 2 人体例の尿中より菌を検出し、1928年 Wahl 及び Erickson は腎臓に於ける梗塞形成を記載している。1942年 Landry は「いしづる」の 36.2% に *Aspergillus fumigatus* による肺炎と、時に肝脾腎等に於ける病巣形成を認めている。1947年 Cawley に腎臓に病巣形成を認めた 1 小児の例を報告している。即ちこの例は、4 才時に左胸部に膿瘍が出来、これから *Aspergillus fumigatus* が検出された。その後 7 才 6 カ月の時、突然、発熱眩暈嘔吐等の症状があり死亡した。剖検の結果両肺下葉の肺炎と小脳に於ける膿瘍形成、その他心縦隔洞 リンパ節・肝臓に真菌性病巣が発見されたものである。又 1953 年 Rankin は *Aspergillus* の感染患者に蛋白尿をみとめている。

1954 年 Eger & Kührt は、*Aspergillus* 菌の培養濾液中には特に脳障害因子があることを指摘している。そして 1957 年 Ochler & Düffel は、*Aspergillus* の孢子浮游液 2cc をラット腹腔内に注入し、この際、hyaluronidase を混ず

る時は病変の拡りは高度広汎となり、滲出傾向をおび、該菌の産生する毒性物質によつて、腎には壊死、石灰沈着を伴うネフローゼが発生し、更に血管には線維素性膨化を示すことを報告している。しかし Höer & Schweisfurth (1961) は、Eger 等の述べたような腎臓に対する直接的な為害因子の存在には懐疑的であるが、岩田・福永等 (1962) は、*Aspergillus* 菌より抽出した内毒素様物はマウスに致死作用をもつており、又このものには肝、腎臓に障害をあたえる因子がふくまれていることを示唆している。又井上・柴田・金田等も、3 年前より腎炎及び肝硬変症の診断をうけ加療中、広汎な、しかも膜下出血を伴つた髄膜炎を併合した 54 才の男屍例を報告し、広汎性壊死性汎動脈炎の発現と腎臓に於ける真菌性肉芽腫の形成を、第 53 回日本病理学会総会に於いて、示説として提出した。

以上の文献的瞥見からも分る通り、人体例たると動物実験例たると問わず、その多くは肺アスペルギルス症乃至汎発性アスペルギルス症に於ける附随的な変化として腎病変を記載しているにとどまり、深くその臨床病理学的所見に触れたものはない。従つてわれわれは、一部検例を中心に、その詳細にふれ、又家兎を用いた動物実験によつて、その足らざるを補つてみたいと思う。

症 例

44 才♂。臨床診断：急性骨髄性白血病。

既往歴：28 才時肺門淋巴節結核、38 才時肺結核に罹患。その他特記すべきものはない。

現病歴・現症：昭和 34 年 5 月頃より全身倦怠が強くなり、食思不振と上腹部の圧迫感があつた。同月下旬体動により心悸亢進があらわれ、6 月始めに貧血のあることを指摘され、出血性素因はなかつたが、白血病の疑いで治療をうけ、7 月 30 日当院内科に転じた。

体格中等、栄養稍々衰退。貧血は中等度、全身皮膚に点状出血、下腹部両下肢に出血斑が、又歯齦には出血があつた。胸部は著変なく肝脾僅かに触知、全身淋

巴節は拇指頭大までの大きさに腫大。

検査所見：血色素量55%（ザリー），赤血球数 364×10^4 ，白血球数9500，骨髓芽細胞3.0%，前骨髓細胞1.0%，骨髓細胞1.0%，後骨髓細胞1.5%，桿状核8.0%，分葉核62.5%，好酸球1.0%，塩基球0.5%，大単核球1.5%，淋巴球20.5%，血小板45,000. N.P.N. 31.8mg/dl, Al 36.4%, Gl α_1 5.4%, α_2 11.0% β 14.3%, γ 33.0%. 尿ウロビリノーゲン強陽性，尿沈渣赤血球(+)白血球(+)。入院後は輸血，多量の副腎皮質ホルモンや抗生物質等の投与をうけたが諸症状は改善されず11月4日死亡。

病理解剖学的診断：1) 急性骨髄性白血病（全身黄疽，出血性素因，脾腫大），2) 右肺下葉原発癌，3) 化膿性巣状肺炎（真菌性），4) 限局性線維性癒着性胸膜炎，5) 胸水（左；300cc，右；650cc），6) 心・脾・腎・脾・甲状腺及び周囲淋巴節・脳軟膜及び脳質内に小化膿巣形成（真菌菌種），7) 食道・胃・大小腸に於ける多発性出血性梗塞（真菌性）。

腎所見：左，175g（ $10 \times 5.6 \times 5$ cm），右 180g（ $11 \times 6 \times 4.5$ cm）。表面は赤褐色，少々混濁し充血が強い。皮髄界は明瞭。腎被膜剥離は困難である。

左右共に略同様の所見である（第1図）。

組織学的所見：腎線維被膜の一部には軽度の肥厚があり，被膜下に近い糸球体は硝子化及び萎縮を示すものもあるがその数はすくない。

その他の糸球体係蹄は少数のそれに白血病細胞の浸潤，ボーマン氏嚢内に赤血球漏出或いは液状物の発現をみる程度である。尿管上皮は全般に混濁し，管内に血球又は硝子様円柱をもつものもある。

最も著明な変化は，腎被膜下より皮髄界にかけて，周囲に出血巣をめぐらす膿瘍形成のあることである。この膿瘍周辺の糸球体尿管は破壊され，原形をとどめないものが多く，小葉間動脈壁の破壊もある。膿瘍には強い包被化はみられず淋巴球，好酸球，白血病細胞の浸潤層がその周囲をとりまいている。又膿瘍内には不規則な桿状乃至分枝状で隔壁を有し，僅かに塩基性に染まる菌糸が散在しており，その辺縁部にある壁破壊を伴う血管内部にも，同様の菌糸がある。これらはPAS染色陽性好銀性を有し，ヘマトキシリン・エオジン染色でも周囲組織とは明瞭に識別出来る。そしてPAS染色では内部が小空胞状となつていものも多い。かかる菌糸状物は肺にみられた *Aspergillus* の所見と全く一致しているが，胞子頭はみとめられない（第2，3図）。

その他の所見としては，腎皮髄全般に中等度の充血，間質に於ける白血病細胞の小浸潤巣の散在，髄質の石

灰沈着等があり，腎杯粘膜，腎門部脂肪織内にも白血病細胞浸潤と大形の褐色色素細胞の発現（陳旧性出血巣）がある。膿瘍部以外の小葉間動脈には著明な変化はなく，葉間並びに弓状動脈壁肥厚は軽度である（第4図）。

〔小括〕 本症例は骨髄性白血病の経過中に，原発性肺アスペルギルス症と真菌性菌血症を併発して死亡したもので，腎臓には多発性真菌性小膿瘍形成があつた。該膿瘍以外の糸球体係蹄内には *Aspergillus* 菌の栓塞像は発見し得なかつたが，腎病変は血行性伝播によつておこつたものと考えてよく，発症の当初は focal embolic glomerulitis の形をとり，菌の増殖に伴い化膿性壊死性病変が進展したものとみなして差支えない，即ち腎の変化は白血病細胞浸潤を伴つた真菌性化膿性腎炎兼間質炎である。従つて尿中のアスペルギルス菌は陽性であつたものと考えらる。

アスペルギルス菌胞子注入による家兎の腎臓変化に関する実験

1. 実験材料並びに方法

- 1) 使用動物は体重 2.5kg 前後の未感作並びに感作家兎である。
- 2) 注入した真菌は，*Aspergillus fumigatus* P 61 株（東大）をサブロー培地で48時間培養し，この胞子を使用した。
- 3) 注入液の調製，生理食塩水に胞子を浮遊せしめ2枚のガーゼで濾し，液 1cc 中に胞子数 5×10^6 ， 5×10^7 ， 5×10^8 となるように調製（浮遊液を検鏡して胞子が略均等にふくまれていることを確認した）し，この調製液 1cc を家兎耳静脈に注射した。
- 4) 未感作例の腎臓は，注入後24, 48, 72時間，7日で屠殺した家兎より採取し，法により10%ホルマリン液で固定，パラフィン包埋切片を作製して，Haematoxylin-Eosin 重染色，PAS, Methenamine 銀，Gram, Wilshowsky 鍍銀法等の染色を行い観察した。
- 5) 感作方法は，*Aspergillus fumigatus* 3号（胞子数 10^6 /cc）の死菌と結核菌を使用し1週1回の割合で5回注入し，又 *Aspergillus fumigatus* より抽出した多糖体分画を 100r, 50r, 30r, 10r に稀釈し，これで皮内反応及び凝集反応を行い，50r 及び 30r で陽性を示したものののみを実験に供した。

2. 実験成績

A. 生菌浮遊液 1cc（胞子数 5×10^6 /cc）を1回耳静脈より注入して得た24, 48, 72時間，7日後の家兎腎の所見は下記の通りである（表）。

第1群，浮遊液注入後24時間の腎所見

腎肉眼的所見：腎の表面は平滑であるが全体に充血

表. 組織学的所見

例	病変	皮 質					髓 質					腎 杯	その他の組織学的 所 見	感染巣内の菌 状 況
		感染 巣	壊死 巣	小膿 瘍	局限 性	硬萎 縮 (萎縮 巣)	肉芽 腫	血 管 炎	膿瘍 性	結核 性	巨細胞 性	巨細胞 性		
未 感 作	1	24 時間	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	- 感染巣は腎全般にあり髓質には 少ない。Nephron にそって進 展する所がある。 - 糸球体壊死におちいるもの多し。 - 腎全般に充血が強い。	- 菌糸発育は極めて 旺盛で周囲 Neph- ron にそって伸展 している。 - 腎杯腔内にも存在。
	2	48 時間	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	- 前項と略同様であるが病変は高 度となり感染巣の融合性が現わ れる。 - 髓質尿管中心性膿瘍形成。	- 腎杯腔内 (冊) - 同上。
	3	72 時間	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	- 糸球体病変は同様であるが略正 常像を呈するものも多い。 - 感染巣の融合性は次第に著明と なる。	発育はなお旺盛で あるが集塊状に集 まっている部分もあ る。
	4	7 日	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	- 感染巣は拡大するが限局性傾向 がみられ、周囲には著明な充血 帯がある。 - 炎性細胞の出現は少い。 (集周囲)	- 皮質では感染巣内 の菌糸は巢辺縁に 多し、変形するも のもある。 - 腎乳頭腎杯部発育 良好。
感 作	5	72 時間	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	- 膿瘍周囲の充血 (+) - 感染巣は限局化傾向大。 - 正常像を示す糸球体が多くな る。	- 膿瘍内では中央部 に集まる。 - 辺縁部では変形す るものが多い。
	6	96 時間	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	- 膿瘍周囲には単核細胞游走細胞 が多い。 - 乳頭部に膿瘍形成 (冊)。	- 膿瘍内中心部に集 塊を作る。 - 辺縁には少い。
	7	120 時間	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	- 全般に腎の荒廃が著明、充血が ある。壊死巣多し。 - 感染巣には拡大性が強く限局性 傾向がみられない。	菌発育、進展は極 めて著明である。
	8	7 日	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	- 感染巣周囲の充血 (冊) - 乳頭部小膿瘍 (+)。 - 膿瘍周囲は好酸球を多数混じた 小円形細胞浸潤がある。	膿瘍内に菌叢を作 る。
例	9	11 日	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	- 前項と略同様で好酸球は更に著 明に出現。 - 充血は中等度。	膿瘍内又は巣内の 菌は変形するもの が多くなる。
	10	3 ヵ月	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	- 皮質に充血・浮腫が目立つ - 尿管主部は所々泡沫様像が上 皮細胞にみられる。 - 膿瘍内に多核白血球多し。 - 葉間動脈周囲、葉間結合組織内に 小円形細胞浸潤、これは腎洞に 連なる。	菌叢を作る。
	11	3 ヵ月	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	- 糸球体炎は少い、僅かに硝子様 変性におち入るものあり。 - 皮髓界に小膿瘍形成。 - 葉間の変化少し。	- 感染巣中央に菌叢 を作る。 - 巨細胞内にあり。

が強く点状出血もあるし又斑状不整形を呈する黄灰部もある。剖面には線状或いは点状の出血があり一般に充血が強い。腎皮髄界は明瞭で腎盂粘膜は充血があり、膿瘍は不明である（第5図）。

組織学的所見・皮質は全般に混濁と充血が強く、糸球体尿細管を中心とした感染巣がとくに皮髄境界部に多発している。病巣は孢子並びに菌糸を混じった壊死性変化が主体であり、炎性反応はすくなく僅かに小膿瘍形成が認められる程度である。菌糸の増殖は腎組織構造とは無関係に行われている所や、又小葉間結合織に沿って菌糸の延長をみることがすくなくない。感染巣周辺も炎性反応はすくない。

孢子並びに菌糸は、糸球体血管極小動脈内、間質毛細血管内等に存在し、一部では静脈壁の菌糸による破壊像がみられる。孢子菌糸の栓塞する糸球体は、一部壊死性変化をきたすものが多く係蹄を明かに識別することは困難である。即ち係蹄の mesangium の線維素性変性がみられ、一部では wire-loope 様像があり毛細血管に於ける血行停止像が著しい。又係蹄には好中球の浸潤、内皮細胞、間質及び上皮細胞の膨化を伴い且つ多核状を呈する。ボーマン氏嚢壁は破壊されこの周辺に菌糸の増殖がある。以上の像は銀線維染色法では一層著明に検出され、基質の細線維は各所に於いて断裂し又は微塵状となり原形をとどめないものもある。その他の糸球体係蹄にも充血血行停止があり、ボーマン氏嚢内に液状物をみる。髄質の尿管上皮に剥離と間質の充血があり、乳頭毛細管には少数の孢子菌糸があるが、大血管内には菌はない。

腎杯粘膜には軽度の浮腫があって、腎杯腔内にも菌糸がある（第14, 15, 16, 19図）。

第2群、注入48時間の所見

肉眼的所見：表面平滑のものもあるが、粟粒大の小膿瘍とそれ以上の大きさの灰黄斑部がある。充血が強く出血斑もみられる。剖面では皮髄界が明瞭で、充血も強く線状の充血部と膿瘍が縞状をなしている。腎乳頭部は粗糙のことが多い（第6図）。

組織学的所見：糸球体中心性感染巣が腎皮質全域にみとめられ髄質に連なる柱状の膿瘍がある。この所見は24時間のものより病変は高度である。即ち感染巣は周辺に慢性に拡大して、融合拡大性の病巣を作る傾向がみられ、小膿瘍が皮質や皮髄境界部にかけて散在している。とくに皮髄境界部に於ける感染巣の周辺には著明な充血帯がある。菌感染部の糸球体には、好中球の浸潤集簇が高度となり且つその大部分は変性崩壊におちいり膿瘍状となるものが多く、又ボーマン氏嚢も破壊され原形をとどめない。係蹄は線維素性変性に

おちいり、僅かにそれと判明する程度のものが多い。なお一部のものには juxta-glomerulus に於ける組織球性細胞の膨化像がうかがわれる。感染巣の強い膿瘍様変化にひきかえ、その周辺の炎症性反応は軽微である。腎杯穹隆部にも病巣がある。

菌糸孢子は腎被膜下の毛細管、弓状動脈外膜、小葉間動脈、髄質尿細管の円柱内等にも存在し、集合管上皮は菌糸によって穿通され、腎杯内にも菌糸がある（第22図）。

第3群、注入後72時間の所見

肉眼的所見：腎表面は平滑でなく粟粒大の散在性小膿瘍があり、充血はあまり強くない。剖面は暗赤褐色、皮髄界は明瞭で充血も強く、小膿瘍が全域に散在し乳頭部は粗糙である。

組織学的所見：糸球体中心性の感染巣—小膿瘍が多い—が多発していることは前記の各群の所見と同様であるが、比較的周囲組織とは劃然としており、この部の菌糸は塊状に集っている。即ち皮髄質に於ける各巢には略限局する傾向がみられる。勿論感染部の糸球体係蹄所見は前述の各群のそれと同様全く破壊されて腎小体の原形は既にみとめられない。各病変部周辺の炎症性反応はすくなく、皮髄界の充血が強い。髄質に間質炎があり、尿管管内には、血球菌糸壊死物質をふくむ円柱があり上皮細胞は混濁する。真菌性乳頭炎がある対側の腎杯粘膜には、同時に真菌性感染巣の発現もあり浮腫が強い。

菌糸は、糸球体内、ボーマン氏嚢周囲・腎間質の感染巣内は勿論、感染巣附近の小葉間動脈内や集合管内、腎杯腔感染巣内は内等に多くみとめられる（第7, 13, 17, 18, 20, 21, 23図）。

第4群、注入後7日目の所見

肉眼的所見：腎は全般に腫大し赤褐色を呈する。腎被膜はやや肥厚して、点状の小膿瘍形成がある。腎表面は比較的平滑であるが、粟粒大より「きび」の実大の、表面よりやや隆起した小膿瘍が散在する。剖面は一般に充血し、点状或いは線状の出血斑と楔状又は線状の膿瘍があり、乳頭部は粗糙である（第8図）。

組織学的所見：糸球体中心性感染巣は互いに融合し、やや大なる膿瘍が一小葉に一致してこれを占拠し、一部の病巣では中心部が凝固壊死におち入っている。そしてこれらの病巣は皮髄質にわたって発生しており、比較的限局するが、周囲の線維性増生は著明でなく包被化はみられない、又周辺は充血も強く感染巣と非感染巣との境界は明瞭である。乳頭尖端は上皮脱落潰瘍形成（真菌性）もみられ、集合管内には、多核白血球菌糸壊死物質をふくむ円柱があり、又嚢胞状

拡張を示す集合管内にも多数の菌糸がみとめられる。この乳頭部の対側腎杯粘膜には潰瘍形成（真菌性）があって、浮腫充血も強い。

菌糸は各感染巣内に散在性又は束状に存在するが、その数は必ずしも多くなく、小膿瘍内ではその辺縁部に比較的多数みだされる程度である（第11, 12, 34図）。

B. 感作例について

感染巣以外の組織所見は、前項未感作例のそれと略同様であるが、感染巣の所見には大きな相異がある、即ち①皮髄質を通じて巣は必ずしも広範囲に亘って存在するものではなく、皮質には萎縮巣あり、少数の糸球体のみが侵され、それらは組織球性細胞の増殖が著しく小結節状を呈し好酸球淋巴球形質細胞の浸潤が加っている。或いは又巣内には変形した菌糸を中心に上皮様細胞層がこれを取りまき、その外側は小円形細胞層と巨細胞層から成り結合組織増生を伴うものがある（第29図）。そしてこの萎縮巣内には尿管上皮細胞の増生像すらもみられる。②なお皮質には著明な炎症変化はないが、楔状を呈する癰疽巣があって、これは血管性変化に基づく萎縮巣であると考えられる。③髄質にみられる膿瘍は、中心部に多数の壊死性好酸球を含み周辺部は結合組織増生と異物性巨細胞（中心に菌糸がある）の層によってめぐられ、包被化の傾向が強い。この傾向は、既に72時間の例に出現しており、肉芽腫形成例（No. 62）すら存在し、又巨細胞は120時間（5日目）のものにもみられる。④孢子菌糸は感染巣以外の血管や尿管管内には存在せず、膿瘍の中心部に変性におちいった束状のものが染出される（第24—32図）。

〔小括〕 以上の実験の結果は次の如くまとめることが出来るだろう。即ち①腎に於ける糸球体中心性感染病巣は化膿性壊死性の栓塞性糸球体腎炎から始まり、時間の経過と共に nephron にそって菌の増殖が進むにつれ周囲え病変部が拡大して、大なる膿瘍形成や腎乳頭部腎杯粘膜にも壊死性変化潰瘍形成等が発現するが、②この病変は無限に進展して腎の破壊的变化を来たす場合と③長期生存例や感作例の如く病巣は次第にすくなくなり膿瘍も限局被包され又癰疽形成を伴ったりして、治癒の傾向を示すものがある。④なお糸球体壊死血管炎間質増生等による循環障害にもとづく癰疽巣の発現もあり、⑤萎縮巣には尿管管新生すらもみられることは注目してよい所見と思う。

考 按

I 人体に於ける Aspergillosis の報告は、

1856年 Virchow による4例の剖検例をもつて嚆矢とする。その後は、Cohnheim を始め多くの人々により、本 Aspergillus 菌感染症が逐次報告されるようになり、次いで本症に最も重要な病原菌である Aspergillus fumigatus が分離された。

一般に Aspergillus 属には多数の種類があつて、自然界の分布も広範囲に亘り、われわれの身边で最もありふれた黴として知られている。従つてその孢子菌糸が人体内に侵入する機会は多く、気道消化器系の器官から本菌が発見されることは屢々経験される所である。つまり Aspergillosis は外因性真菌症の一つであり、その侵入門は上記の器官で、且つ鳥類や穀物をあつかう青壮年層男子に本症の発症が多い事實は、他の真菌症の場合と同様にその感染機会の多少に重大な関係があることを示している。又一方既に Virchow の報告例でもわかるように、癌腫消耗症に於いて、その宿主の抵抗力が極度に減退している場合にも本症の発症が多くみられる。美甘の本邦蒐集 247 例についてその基礎疾患をみると、原発性と考えられる24例を除いた223例中、肺結核117例、血液疾患38例、腫瘍23例、肺化膿症5例、膠原病3例、その他37例となつており、又耕田によれば、1950年より1963年の約13年間の剖検例から得た真菌症50例中肺アスペルギルス症は18例（36%）で、この18例の臨床診断名は、悪性腫瘍6例、白血病6例、肺結核3例、その他3例である。更に1958年より1961年の間に於ける日本病理剖検輯報にみられるアスペルギルス感染例は320例で、うち白血病27例、骨髄消耗を伴う疾患3例、細網内皮系腫瘍4例、その他の悪性腫瘍に合併するもの15例、肺結核2例、脳炎2例その他となり、上記の統計では何れも重症例や消耗症例が多い。そしてこのような症例に於いては、生前多くの抗生物質副腎皮質ホルモン剤の投与が多量且つ長期にわたり行われる最近の傾向であるので、この治療上の諸条件も本症発症にすくなくからぬ影響をあたえていることは否めない所である。

古くから Aspergillus 属が、気道粘膜・皮

膚 爪甲 中枢神経系等に感染症をおこすことは周知のことではあるが、最近その発生率がとくに高くなつて世人の注目をひいているものに、肺並びに全身感染症がある。前記の本邦247例中38例、又梶田の論文中にも18例中3例の全身感染症が夫々見いだされる。これは前述の如く *Aspergillus* 属が極くありふれた真菌類であり、その発育増殖が旺盛で周囲の組織を無差別に侵し、原発巣の位置によつては血管壁をも穿通して孢子菌糸が流血中に入り、ために全身播種をおこしやすく、且つ又全身状態の悪化がこれに拍車をかける結果となるからであろう。

Ⅱ. 次に腎病巣発生頻度について考察すれば、原発性腎感染症を惹起することは特殊な場合に限られ、多くは全身感染症の一分症即ち血行性感染症(続発症)として発現する。しかもその発生は意外に高率で本邦集計38の全身感染症例中14例に、梶田の3例中1例に夫々みいだされ又1962年発行の日本病理剖検輯報では19例の肺その他のアスペルギルス症のうち、腎病巣形成例は6例を数える。実際、孢子の血行内注入による動物実験に於いても、腎は最も感染しやすい臓器の一つとしてあげられている。

以上の事実と前述の如き最近の治療上の一つの傾向とを考え合えると、全身性真菌感染症ひいては腎感染症例が将来増加するであろうことは、決して予測されないことでもなく、今後われわれが十分に注目しなければならないことであろう。

このような観点から、臨床上多くの重症例の経過中に、急激な発熱 胸部異状所見・血尿 ショック状態・下痢等の諸症状が発生した場合は、合併症として真菌の全身感染をも考慮する必要がある、とくに菌交代症原因菌の最右翼たる *Aspergillus* 属は最も警戒すべき真菌類であると考えらる。

Ⅲ. 腎臓内病巣の成立と蔓延について

ここに報告した1例の腎臓病変は、原発性肺アスペルギルス症から発した血行性転移によつて成立したことは明かであり、その組織像は限局性栓塞性糸球体炎と多発性小膿瘍形成が主体

である。勿論一般の細菌性感染と同様に、真菌性腎病巣の成立はこの形をとることが最も多い。しかし菌発育上の特性から考えて、他の胞子性播種増殖を主体とする真菌症(例えば *Cryptococcosis*) に比して、*Aspergillosis* は淋巴行性或いは周囲組織臓器からの病巣形成もかなり高率に発生し得るものとする。それは前述の如く、*Aspergillus* では菌糸性の増殖が一つの *nephron* を中心に進展する場合と又組織の解剖学的構造とは無関係に進む場合とがあつて病巣は周囲に拡大する傾向が強い、即ちアスペルギルス性膿胸や腸内感染巣から直接又は淋巴行性に腎に達する菌糸によつて腎周囲炎次いで腎間質炎を発生することが、菌の腹腔内接種実験からも、容易に推測される。

さて腎臓では、その解剖学的構造上、血流によつて撒種された孢子並びに菌糸が、最も栓塞しやすい部位は糸球体毛細血管であつて、その初期感染巣は当然 focal embolic glomerulonephritis の形をとるものと考えてよく、これは糸球体中心性の小壊死巣や細小膿瘍として出現する。動物実験の結果もよくこの事実をあらわし、図にみられる如く糸球体血管極に出現した菌糸の栓塞像並びに糸球体係蹄の虚血、崩壊、*mesangium* に於ける線維素様変性より膿瘍化に至る各種の像がこれを示している。糸球体炎より発生した病巣は下部 *nephron* へと伸展して行くが、菌糸によるポーマン氏嚢の穿破により周囲を侵して腎間質炎に発展し、互いに融合してより大なる病巣を作り、膿瘍から空洞形成へと進みうる。又一方では血管壁を穿通した菌糸による第二次感染巣の発現も惹起される(第22図)。しかしこのような病巣がすべて無限に発展するとは限らない。

小壊死巣や小膿瘍が結合織により被包され、次いで線維化され治癒に向う場合や、井上柴田・金田等の例のように多数の異物性巨細胞の発現を伴う小肉芽腫を形成することもある。第30—33図は感作例3日、5日目の腎臓を示すが、明かに短時間内に肉芽腫を形成しており感染巣が治癒傾向にあることを示している。更に第33図の如く感染高度のためか、或いは重要臓

器に致命的な感染巣が発現したためか、早期に死亡した例に於いても、腎髄質にある小膿瘍周囲には結合織の増生と病巣部の限局化がみられる。第25、26図の如くこの小肉芽腫をふくむ萎縮巣内には尿管管再生像もみとめられ甚だ興味ある且つ注目すべき所見といわなければならない。

勿論この度の実験の如く、只一回の菌注入或いは数回の注入では、腎の病変は比較的単純な経過をとり、人体に於ける terminal infection の例に極めてよく類似するが、その病変の推移を比較的長期生存した例からみると、糸球体炎→小膿瘍→拡大→限局性傾向→包被化→菌の変性死滅→癒着・治癒等の傾向を示し、更に血管炎も加つて大小の梗塞巣を伴う硬化像をも示す所見がある。しかし実際人体に於ける腎病変では、特に慢性例では、種々な因子の介入により、例えば連続する菌の再感染、全身状態の悪化、合併症の有無、治療方法等幾多の条件により、より複雑な様相を呈することは当然であろう。

IV. かかる観点から本症例の腎所見は、動物実験に於ける菌注入後48時間を経過した時期のそれに一致する所謂 terminal infection に基づく急性型に相当するといつてよい。しかしこのことから逆に本症例の腎感染時期を推定することは必ずしも容易ではなく、又この病変が将来如何なる形に発展するものであるか知る由もないが、現状では、一つのこの小膿瘍が更に拡大する恐れはないように思う。そして本症例は白血病・肺の原発性アスペルギルス症の合併、更に全身性真菌症の発生等の悪条件が重つて生命維持が困難となつたにもかかわらず、腎病変はこの時期に止まり比較的限局した病巣を呈したことは注目にあたしい。

以上述べた所を総合すると、Aspergillus 感染による腎病変は、さきにわれわれが Cryptococcosis に於いて記載した腎に於ける真菌性病変の分類がそのまま適用され、Cryptococcosis では所謂 **vesicle formation** を一つの特徴とし、Aspergillosis に於いては膿瘍化の傾向が強いことを附言すれば足りると思う。ただ③の

ulcero-caseous type のものに遭遇することは比較的稀れではないかと想定され、⑤の fibrozing nephritis type は井上・柴田 金田例のように、動脈硬化性乃至汎血管炎等の循環障害性因子が加わり、両々相俟つて萎縮腎へと進展しうるものであろう。

結 語

1) 急性骨髄性白血病に合併した汎発性アスペルギルス症の1例を報告し、とくに腎病変について2・3の考察を試みた。

2) 腎病変は、その多くは肺病巣から血行性に孢子又は菌糸の播種によつて発現するものであるが、アスペルギルス属の特異性から考えて、周囲組織臓器から或いは淋巴行性に発生する可能性もかなり多いものと考ええる。

3) 本症例の腎病巣の組織学的特徴は、壊死性又は膿瘍形成性の focal embolic glomerulitis 及び miliary or nodulo-granulomatous nephritis を主体とし、これに各種の循環障害に基づく二次的变化が加わる。

4) 本菌の血行内注入による実験家兎の腎臓に、本症例の腎感染巣と略同様の病変を作り得たが、只一回の菌注入実験でも、腎は壊死性又は化膿性栓塞性糸球体炎より膿瘍形成或いは乾酪様病巣や皮質に於ける大小の梗塞巣形成に至る種々な病変を示し、とくに長期生存し得た家兎のそれには、未感作例感作例共に限局性又は包被化の傾向があらわれる。

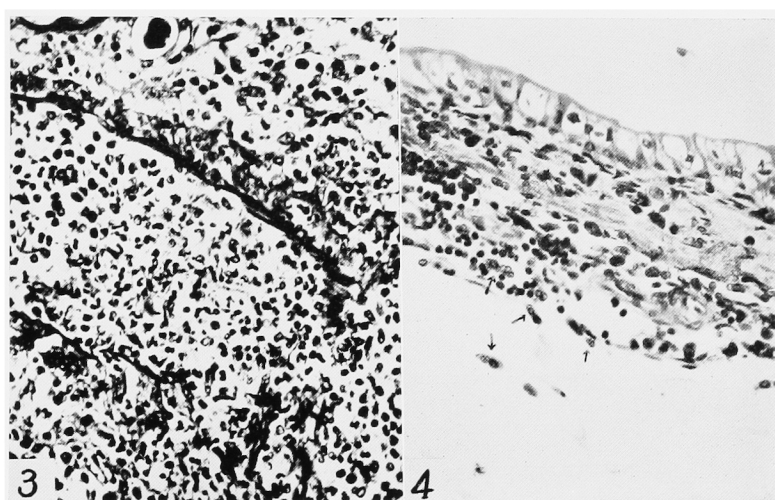
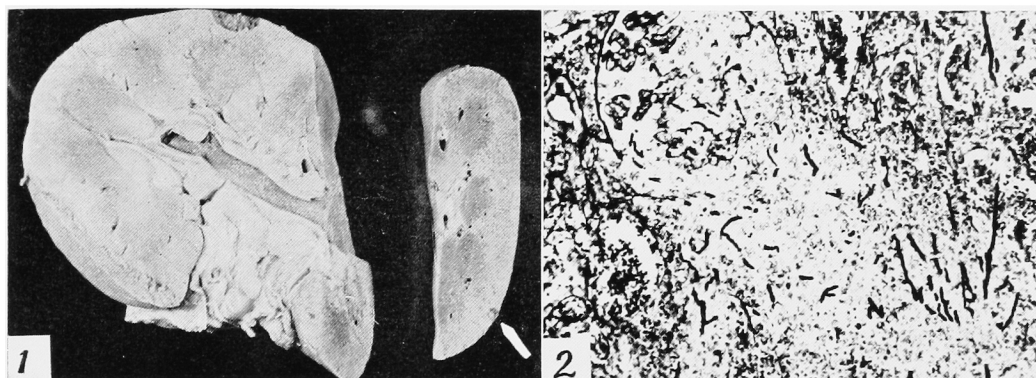
5) 臨床上、重症感染症・消耗症 悪性腫瘍等の症例では、その経過中真菌症とくにアスペルギルス症の合併に注意を怠るべきではない。

(福永教授の御指導御校閲を感謝し、御協力下された西井・榊田両博士に御礼を申し上げます)

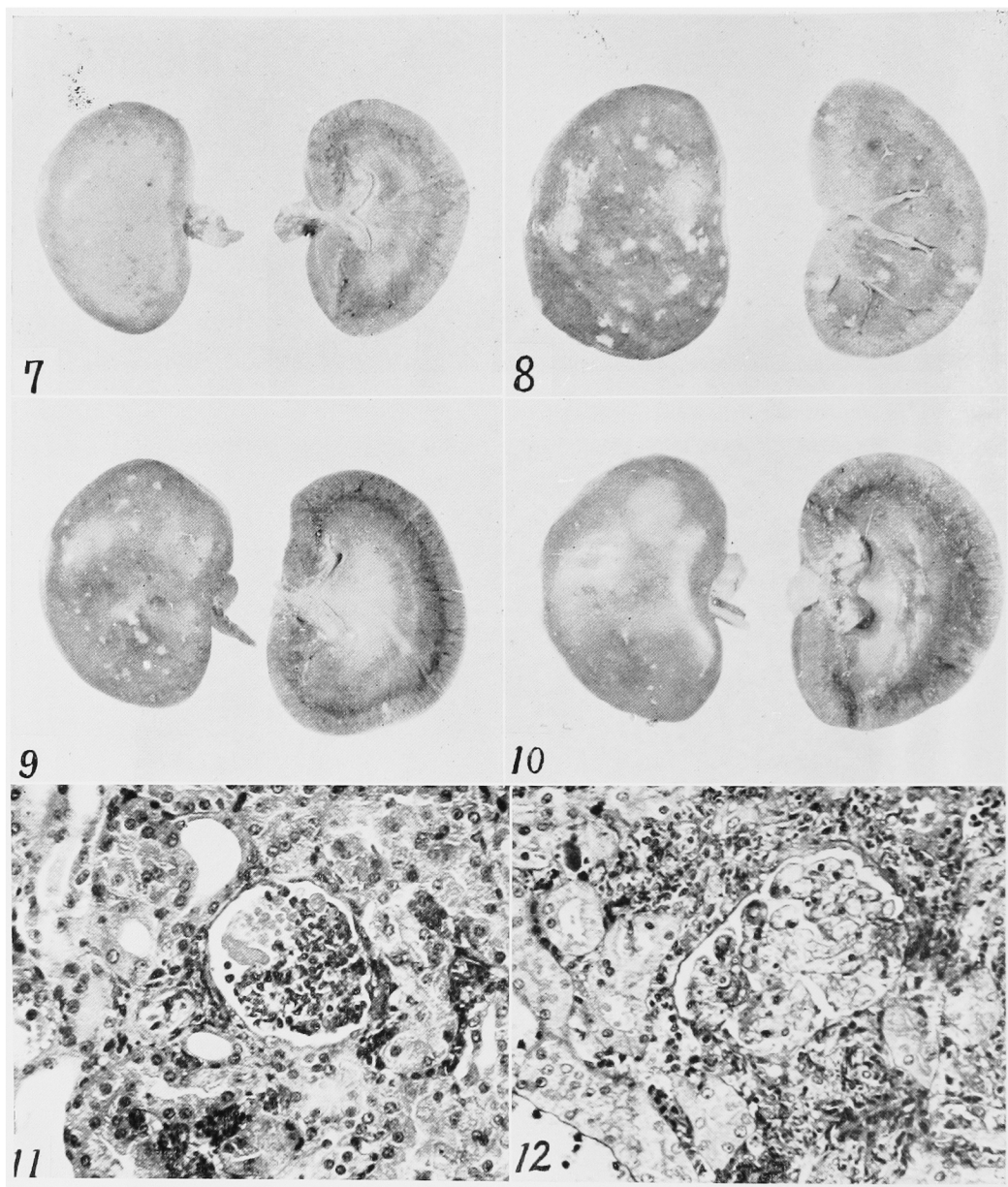
主 要 文 献

- 1) 高橋：日本皮膚科全書，X・2，金原出版，1956.
- 2) 樋口・岩崎：日本皮膚科全書，X・2，金原出版，1956.
- 3) 福島：真菌症，64—91，金原出版，1963.
- 4) 奥平：日病会誌，44：133，1955.
- 5) 奥平：日病会誌，45：363，1956.

- 6) 井上：第53回日本病理学会総会示説，
7) 岩田等：真菌と真菌症，**3**：66，1963.
8) 榊田：真菌と真菌症，**4**：194，1964.
9) 榊田・西井：東邦医会誌，**7**：4，1960.
10) 杉内：福岡医大誌，**21**：28，1928.
11) 福永等：脳と神経，**13**：8，1961.
12) 巾等：泌尿紀要，**10**：377，1964.
13) 三宅・奥平：最新医学，**13**：870，1958.
14) 美甘等：最新医学，**13**：1079，1958.
15) 沢崎：最新医学，**16**：543，1961.
16) Grawitz, P. : Virch. Arch., **81** : 355, 1880.
17) Ross, J. B. : Austral. Med., Gazette, **10** : 5, 1891.
18) Wahl, E. F. : Soc. Proc., J.A.M.A., **91** : 200, 1928.
19) Landry, L. : Zbl. allg. Path. Anat., **79** : 209, 1942.
20) Cawley, E. P. : Arch. Int. Med., **80** : 423, 1947.
21) Rankin, N. E., : Brit. Med. J., **918** : April 25, 1953.
22) Eger, W. and Kührt, P. : Deutsch. Zschr. Nervenkt., **171** : 370, 1954.
23) Ochler, W. u. Düffel, F. : Zentralbl. Path., **97** : 41, 1957~58.
24) Höer, P.W.u. Schweisfurth, R. : Frankfurt. Zeitschr. Path., **71** : 56, 1961.
(1965年3月8日受付)



- 1 図. 症例腎肉眼像, ↑印は小膿瘍を示す.
- 2 図. 小膿瘍内の菌糸と破壊された腎小体を示す. (メテナミン銀染色).
- 3 図. 小膿瘍内動脈壁穿通破壊像で↑印は菌糸 (PAS 染色).
- 4 図. 腎杯炎で↑印は褐色色素細胞, 炎症と出血, 白血球細胞浸潤 (HE 染色).
- 5 図. 家兎腎注入24時間の肉眼像 (未感作例).
- 6 図. 家兎腎注入48時間のものを示す. 著明な充血と灰白色の病巣が明かである.



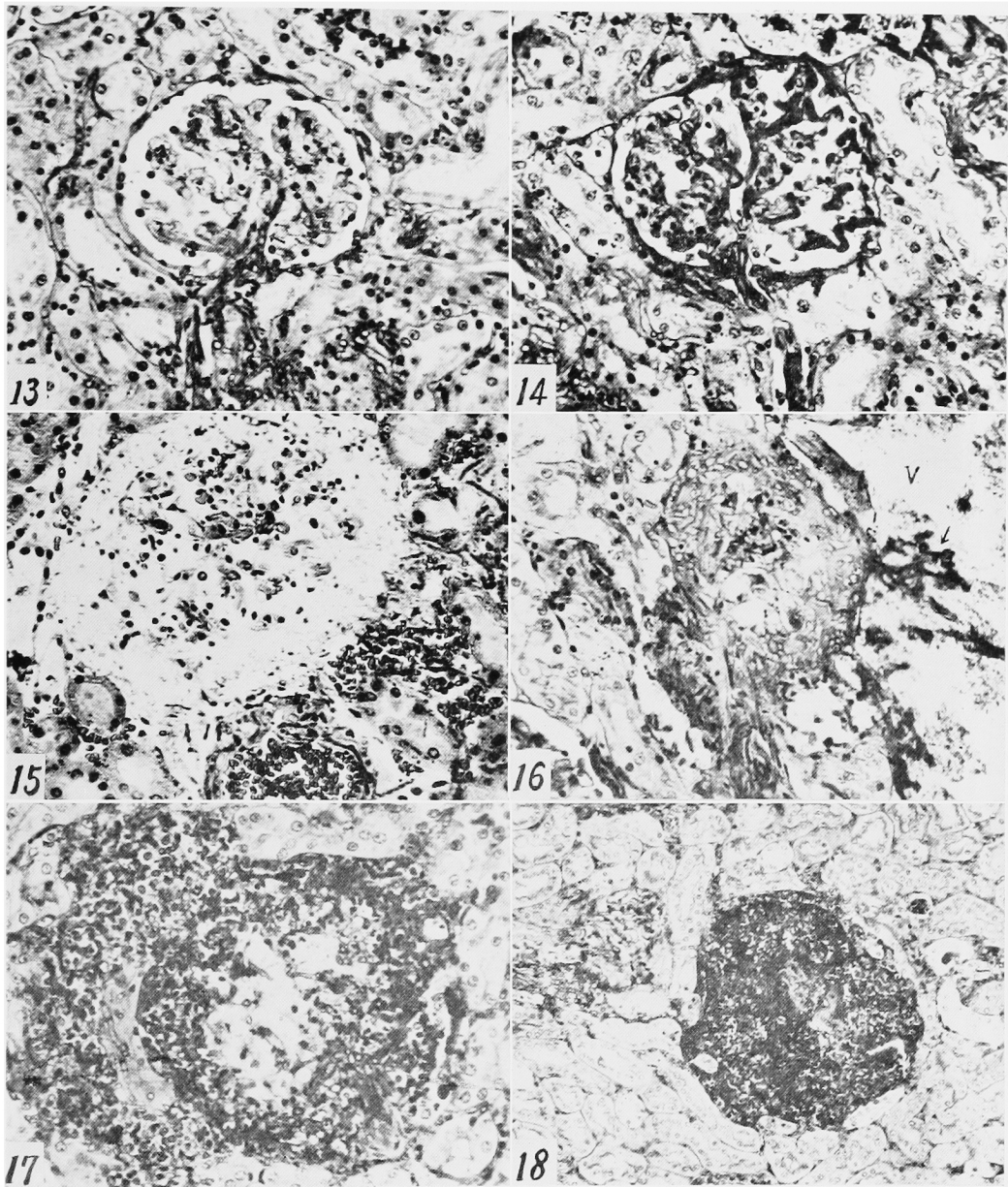
7図. 実験家兎の腎臓で72時間後のもの(未感作例).

8図. 実験家兎の腎臓で注入後7日のもので未感作例で多数の小膿瘍がみられる.

9図, 10図. は感作家兎腎96時間のものを示し小膿瘍充血がある.

11図. 注入後7日の腎糸球体を示す. 係蹄には部分的変性がみられ, 一部はフィブリン様変性が明かである. 胞子もあり係蹄の構造は炎性細胞浸潤も強く全く不明瞭である. ボーマン氏嚢周囲には菌糸がある(HE染色).

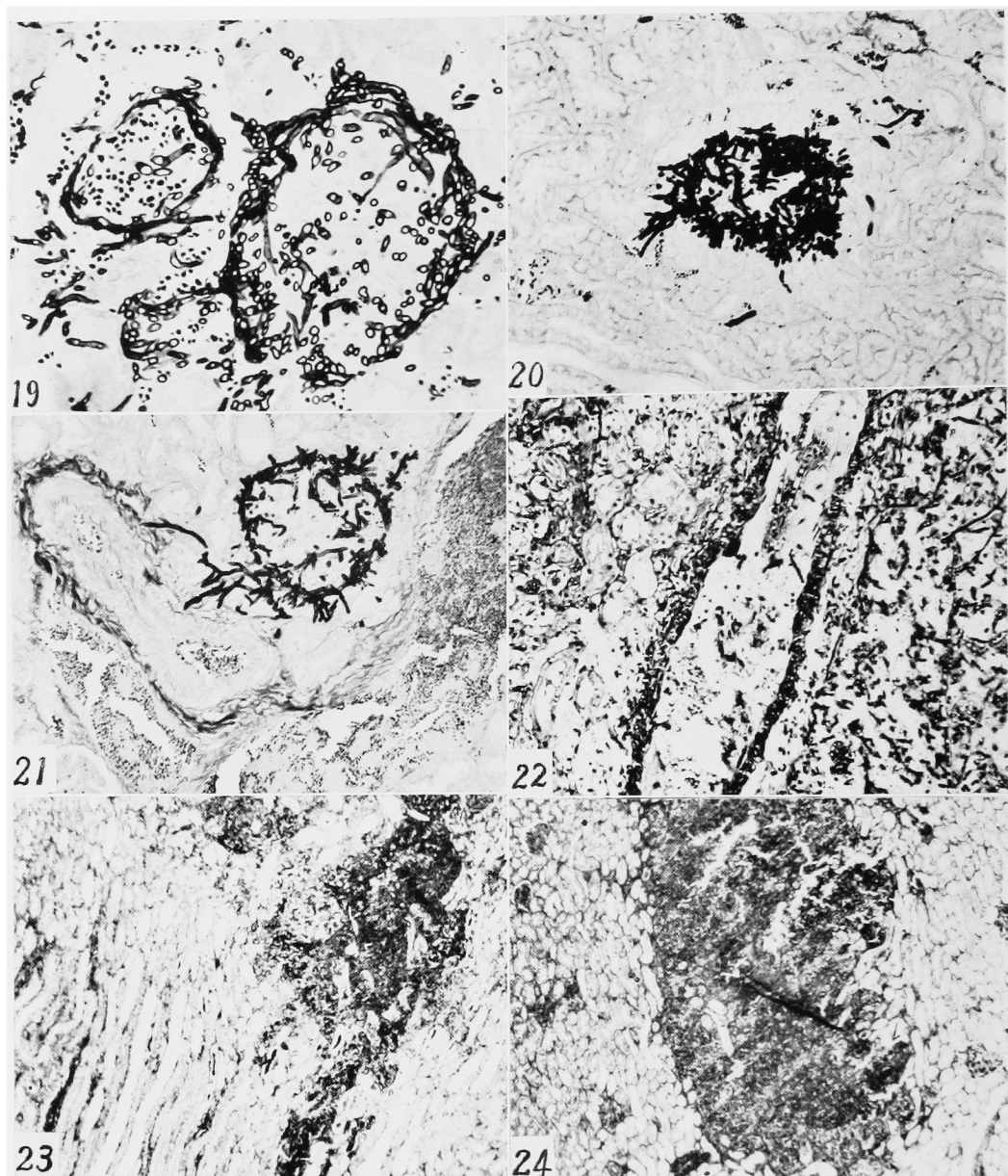
12図. 同じ例の糸球体で係蹄は明瞭であるが血行停止, 基質, 内皮細胞核消失がある. 周囲の菌糸は著明な発育をなし壊死巣を作る(PAS染色).



13図. 注入72時間の糸球体である。血管極の菌糸，侵入した菌糸（↑印）が明かで糸球体係蹄の破壊が始まっている（PAS 染色）。

14図—18図，13図と同様24，72時間の糸球体の各種の変化を示す。

係蹄の Fibrinoid 変性（14図），腎小体の変化による小動脈内血球充塞血管壁外側の菌糸，中心部に僅かに変性した糸球体の一部，周囲の胞子菌糸（15図），糸球体より静脈内（V）への菌糸侵入（16図），糸球体中心性小膿瘍（17，18図）（15図以外は PAS 染色）。



19図. 糸球体周囲並動脈周囲の菌糸と胞子（中空状）である（メテナミン銀染色）。

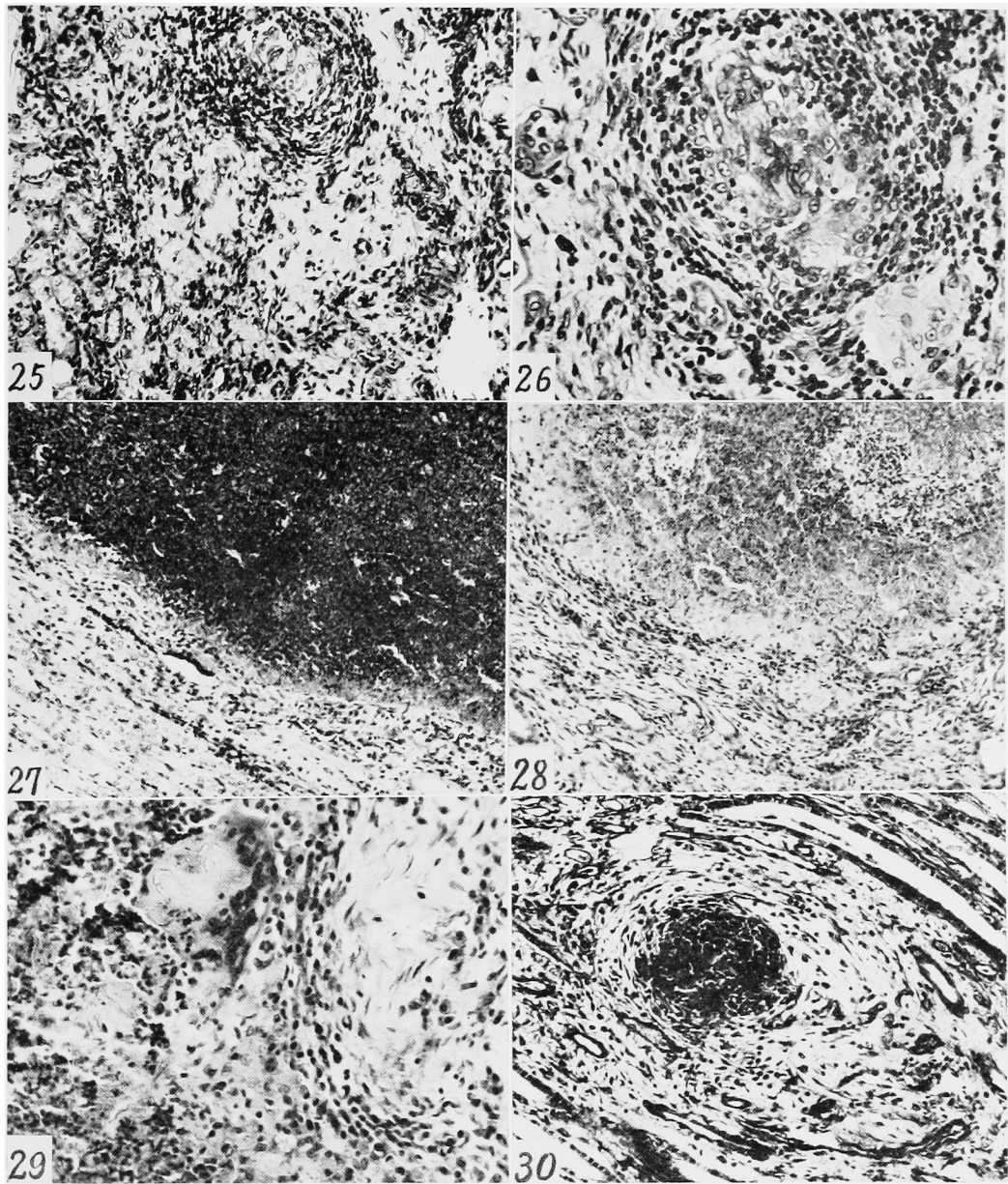
20図. 糸球体を占拠した菌糸塊状を呈す（メテナミン銀染色）。

21図. 糸球体より動脈周囲へ発育する菌糸（メテナミン銀染色）。

22図. 血管炎である。動脈壁はかろうじて保たれているが既に内部に菌糸がある。周囲のおびただしい菌糸、胞子、48時間後の所見である（PAS 染色）。

23図. 72時間の腎皮髄境界部の感染巣で髄質え病巣が進展している（PAS 染色）。

24図. 感作例72時間の皮質に於ける感染巣で、拡大した病巣であるが限局性がみられる。糸球体は膿瘍化している（↑印）（PAS 染色）。

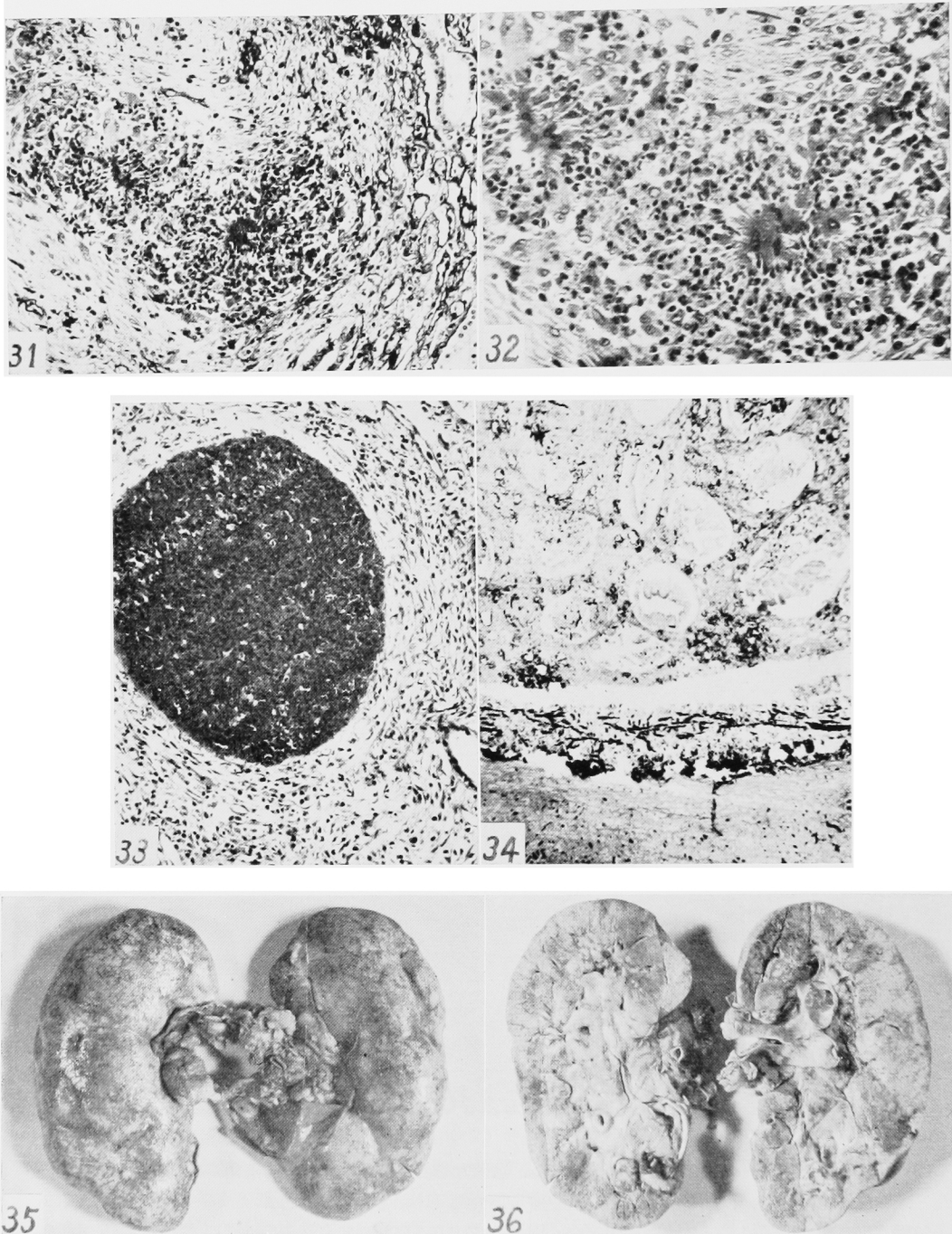


25, 26図. 感作例7日の腎皮質の萎縮巣である。著明な結合織の増生と変形せる菌糸をとりまく変化は注目すべきもので、尿細管上皮細胞の増生像もあつた (HE と PAS 染色)。

27図. 同じ例の髄質に於ける小膿瘍で、全く限局しているが周囲の結合織増生は著明でない (HE 染色)。

28, 29図. 感作例3ヵ月後のもので腎髄質に於ける小膿瘍周囲組織、著明な結合織の増生があり、菌糸をふくむ巨態細胞 (29図) もみられる。菌叢が明かである (28図) (HE 染色)。

30図. 感作例72時間の髄質に於ける肉芽腫である (PAS 染色)。



31, 32図. 感作例72時間の髓質に於ける肉芽腫, 32図はその拡大図で, 中央の黒い楕円形のものは菌糸である. 巨細胞もみられ結合組織の増生包被化が著明 (PAS 染色).

33図. 感作例96時間で死亡したものの髓質に於ける包被化された小膿瘍, 結合組織増生が著明である (HE 染色).

34図. 未感作例の乳頭炎, 腎杯炎の所見で壊死巣と菌糸を示す (メテナミン銀染色).

35, 36図. 東邦大学病理学教室所蔵の資料より, 萎縮腎 (真菌性).